

SFALSZOWANE INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 – NARASTAJĄCE ZAGROŻENIE DLA ZDROWIA PUBLICZNEGO

COUNTERFEIT PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 INHIBITORS – GROWING SAFETY RISKS FOR PUBLIC HEALTH

Zbigniew Fijałek^{1,3}, Katarzyna Sarna¹, Agata Błażewicz¹, Jan Marin^{2,4}

¹Zakład Chemii Farmaceutycznej, Narodowy Instytut Leków, Warszawa

²Zakład Wyrobów Medycznych, Narodowy Instytut Leków, Warszawa

³Zakład Bioanalizy i Analizy Leków, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁴Instytut Energii Atomowej Polatom, Świerk

Słowa kluczowe: *sfalszowane leki, inhibitory fosfodiesterazy typu 5, zdrowie publiczne, działania zapobiegawcze*
Key words: *counterfeit drugs, phosphodiesterase type 5 inhibitors, public health, anti-counterfeiting action*

STRESZCZENIE

Sfalszowane leki, wyroby medyczne i suplementy diety stanowią narastający i bardzo poważny problem dla zdrowia publicznego na świecie. W Europie w ostatniej dekadzie związany jest on przede wszystkim z rejestracją inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) stosowanych na dysfunkcję erekcji. Do grupy tej należą Viagra, Levitra i Cialis. Ocenia się, że ok. 2,5 mln mężczyzn w Europie narażonych jest na sfalszowane produkty zawierające sildenafil, tyle samo co kupujących go w legalnej sieci dystrybucji. Zgodnie z deklaracjami Rady Europy fałszowanie produktów leczniczych i suplementów diety, na każdym etapie, od ich wytwarzania do podawania pacjentom, jest poważnym przestępstwem kryminalnym, które zagraża ludzkiemu życiu. Powoduje też zachwianie wiarygodności narodowych systemów ochrony zdrowia i nie może być traktowane jedynie jako naruszanie praw własności intelektualnej. W Polsce problem monitorowany jest przez Narodowy Instytut Leków, wykonujący badania skriningowe nielegalnych i sfalszowanych produktów metodami tandemowej spektrometrii mas i rentgenowskiej dyfrakcji proszkowej.

ABSTRACT

Counterfeit drugs, medical devices and dietary supplements are inherently dangerous and a growing problem. In Europe the growth of the counterfeit medication market is attributable in part to registration of phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE-5) used for the erectile dysfunction. Viagra, Levitra and Cialis belong to this group. It has been estimated that up to 2.5 million men in Europe are exposed to an illicit sildenafil, suggesting that there may be as many illegal as legal users of sildenafil. In Europe a strong trend is observed towards increasingly professional counterfeits and imitations of Viagra, Cialis and Levitra, with regard to the appearance of tablets, capsules and packaging. The professional presentation will deceive potential consumers into assuming these products are legal, efficacious and safe. Globally, increased obstacles for counterfeiters are necessary to combat pharmaceutical counterfeiting, including fines and penalties. The worldwide nature of the counterfeit problem requires proper coordination between countries to ensure an adequate enforcement. We described the usefulness of the time-of-flight mass spectrometry with the electrospray ionization (LC-ESI-MS-TOF) and the X-ray powder diffraction method (XRPD) for PDE-5 counterfeit screening from the Polish illegal market.

WSTĘP

W ostatnich latach zarówno leki objęte ochroną patentową jak i leki odtwórcze (generyczne) stają się w coraz większym stopniu celem fałszerzy. Jednocześnie w wielu krajach narasta nielegalna produkcja i nielegalna podaż sfalszowanych produktów leczniczych i suplementów diety (w tym produktów zawierających

nieprawdziwe informacje o składzie, pochodzeniu, działaniu i zastosowaniu), szczególnie w ofertach internetowych i w obrocie poza aptecznym (bazary, lecznice medycyny orientalnej, sexshopy czy siłownie). Przybywa również udokumentowanych informacji o hospitalizacjach i zgonach osób, które stosowały preparaty niewiadomego pochodzenia, nabywane z nielegalnych źródeł, w których nikt nie pyta o receptę lekarską i nie

Adres do korespondencji: Zbigniew Fijałek, Zakład Chemii Farmaceutycznej, Narodowy Instytut Leków, 00-725 Warszawa, ul. Chełmska 30/34, tel. 22 851 44 96, fax 22 840 63 30, e-mail: fijałek@il.waw.pl

informuje o działaniach niepożądanych ani interakcjach z innymi lekami.

Dla leków sfalszowanych najczęściej stosowana jest na świecie definicja Światowej Organizacji Zdrowia, WHO - „*Sfalszowany produkt leczniczy to taki produkt, który jest umyślnie fałszywie oznakowany w odniesieniu do jego tożsamości i/lub źródła pochodzenia, jego opakowania, lub innych informacji zamieszczonych na opakowaniu lub etykiecie. Przy czym podrabianie może dotyczyć zarówno produktów oryginalnych jak i odtworzonych (generycznych), a sfalszowane produkty mogą obejmować produkty o właściwych składnikach, lub z niewłaściwymi składnikami, bez substancji aktywnych, o zaniżonej ilości substancji aktywnych lub z podrobionym opakowaniem. Sfalszowany lek może być dobrej jakości i spełniać wszystkie wymagania specyfikacji*”. Fałszerstwo nie dotyczy: leków niedopuszczonych do obrotu, jeśli w innych krajach są legalnie stosowane, wad jakościowych związanych z nieprzestrzeganiem zasad GMP/GDP i aspektów związanych z ochroną patentową [1, 2].

Leki sfalszowane nie powinny być mylone z lekami substandardowymi (*substandard medicines*), dla których w marcu 2010 roku WHO zaproponowało nową definicję – „*Leki substandardowe, nazywane również niespełniającymi specyfikacji (out of specification, OOS), to produkty oryginalne wyprodukowane przez wytwórców autoryzowanych przez Narodowe Organy Upoważnione (National Medicines Regulatory Authority, NMRA), które nie spełniają wymagań jakościowych określonych dla nich w narodowych standardach*”[3].

W krajach dobrze rozwiniętych, z efektywnie działającymi systemami kontroli i ochrony rynku, ilość sfalszowanych produktów w legalnej sieci dystrybucji oceniana jest na ok. 1%, w porównaniu do 10-30% w krajach rozwijających się. Dotyczy to głównie niektórych obszarów Azji, Afryki czy Ameryki Południowej, gdzie fałszowane są głównie antybiotyki (28%), hormony (w tym sterydowe, 18%), leki przeciwastmatyczne i przeciwalergiczne (8%), leki przeciwmalaryczne (7%), przeciwbólowe i przeciwgorączkowe (6%). W Rosji i w wielu byłych republikach radzieckich ilość takich produktów szacowana jest nawet na 10 do 20%, co stanowi już poważne bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia publicznego. W krajach UE w 2008 roku skonfiskowano ok. 8,9 mln. opakowań leków (wzrost o 54% w stosunku do roku 2007). Natomiast tylko w ostatnich dwóch miesiącach 2008 roku, dzięki skoordynowanej akcji celników, skonfiskowano w 27 krajach członkowskich UE dodatkowo 34 mln. opakowań sfalszowanych leków (głównie antybiotyków, leków przeciwmalarycznych, przeciwnowotworowych i na obniżenie poziomu cholesterolu), w tym tylko na brukselskim lotnisku 2,2 mln. (głównie leków przeciwbólowych i przeciwmalarycznych) [4-6]. Jednak w Unii Europejskiej nadal

najczęściej spotykane są sfalszowane leki stosowane w dysfunkcji erekcji, odchudzające i hormonalne. Łączna liczba nielegalnych produktów leczniczych zatrzymanych przez polskie służby celne w roku 2009 wyniosła 57 200 sztuk. Najważniejszymi punktami na trasach przetrzutu podróbek na terytorium UE są Szwajcaria, Indie, Chiny oraz Zjednoczone Emiraty Arabskie, a ich dystrybucją zajmują się głównie sklepy internetowe. Według danych Europejskiej Federacji Stowarzyszeń Przemysłu Farmaceutycznego (EFPIA) w 2009 r. nie było ani jednego kraju UE, gdzie nie odnotowano by przypadków pojawienia się sfalszowanych produktów leczniczych.

Rada Europy od dawna zaangażowana jest w wykrywanie i rozwiązywanie coraz poważniejszych zagrożeń dla zdrowia publicznego generowanych przez sfalszowane leki, wyroby medyczne i suplementy diety, w szczególności poprzez działania Europejskiego Dyrektoriatu Jakości Leków (*European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM*). Decyzją Komitetu Ministrów, Rada Europy utworzyła Grupę Specjalistów ds. Sfalszowanych Produktów Farmaceutycznych (*Group of Specialist on Counterfeit Pharmaceutical Products, PC-S-CP*). W kwietniu 2008 roku PC-S-CP donosiła o możliwości zastosowania międzynarodowego narzędzia prawnego w dziedzinie zwalczania fałszerstw produktów leczniczych i podobnych przestępstw („*medicrime*”). W kwietniu 2010 roku Europejski Komitet ds. Problemów z Przestępczością (*European Committee on Crime Problems, CDPC*), w której reprezentowana jest sieć laboratoriów państwowych *OMCL-Network*, wraz z kilkoma Krajami Członkowskimi i Komisją Europejską w roli obserwatorów opublikował projekt „*Konwencji Rady Europy w sprawie fałszowania produktów medycznych oraz podobnych przestępstw stanowiących zagrożenie dla zdrowia publicznego*” [7]. Dla celów Konwencji utworzono termin „*produkty medyczne*”, który oznacza produkty lecznicze oraz wyroby medyczne.

Celem niniejszej Konwencji jest zapobieganie zagrożeniom dla zdrowia publicznego oraz zwalczanie tych zagrożeń poprzez: zapewnienie penalizacji pewnych czynów; ochronę praw ofiar przestępstw ustanowionych w ramach Konwencji oraz wspieranie współpracy krajowej i międzynarodowej. W celu zapewnienia skutecznego wdrażania postanowień Konwencji przez jej Strony ustanawia ona specjalny mechanizm monitorowania istniejących zagrożeń. Zgodnie z głównymi założeniami projektu Konwencji: sfalszowane leki niweczą relacje zaufania między pacjentem, lekarzem i farmaceutą; pacjenci pozbawieni ochrony przed tym zjawiskiem, ufają, że ordynowane leki zawsze im pomogą; tak więc fałszowanie produktów medycznych zakłóca funkcjonowanie całego systemu ochrony zdrowia. Kryminalizacja i właściwa penalizacja tego

procederu zwiększy efektywność wymiaru sprawiedliwości i przyczyni się do podniesienia poziomu zdrowia publicznego. W październiku 2010 roku spodziewane jest rozpoczęcie procesu ratyfikacji Konwencji przez poszczególne kraje członkowskie.

SFALSZOWANE PRODUKTY STOSOWANE W DYSFUNKCJI EREKCJI

W Europie i w USA gwałtowny wzrost ilości sfałszowanych leków w ostatniej dekadzie związany jest przede wszystkim z rejestracją inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) – efektywnych leków wazoaktywnych, stosowanych na dysfunkcję erekcji (ED). Do grupy tej należą cytrynian sildenafilu (*Viagra*, Pfizer), chlorowodurek wardenafilu (*Levitra*, Bayer) i tadalafil (*Cialis*, Eli Lilly) [8-10]. Jako pierwsza z nich w 1996 roku opatentowana została *Viagra* i wprowadzona w 1998 roku do leczenia zaburzeń erekcji oraz w pierwotnym nadciśnieniu płucnym (w tym wskazaniu pod nazwą *Revatio*). Nazwa handlowa *Viagra* wywodzi się z sanskryckiego słowa „*wjaghra*”, oznaczającego tygrysa. Po znalezieniu metody na obejście patentu Pfizera na ten związek, zaczęło go produkować wiele firm na świecie. Niektóre z tych generyków to *Kamagra* (Ajanta Pharma, Indie) i polska *Maxigra* (Polpharma). Od września 2009 roku do obrotu na terenie Unii Europejskiej dopuszczony został kolejny generyk *Viagry* pod nazwą handlową *Vizarsin*, firmy Krka.

Tabela 1. Aktywność farmakologiczna wyrażona jako wartość IC_{50} dla inhibitorów PDE-5 i analogów strukturalnych sildenafilu, określona w badaniach *in vitro* ze wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego cyklicznego monofosforanu guanozyny (3H -cGMP) [12, 13].

Pharmacological activity defined as the IC_{50} value inhibitors and structural analogues of sildenafil. The values were obtained *in vitro* studies from the growth of cellular guanosine cyclic monophosphate concentration (3H -cGMP) [12, 13]

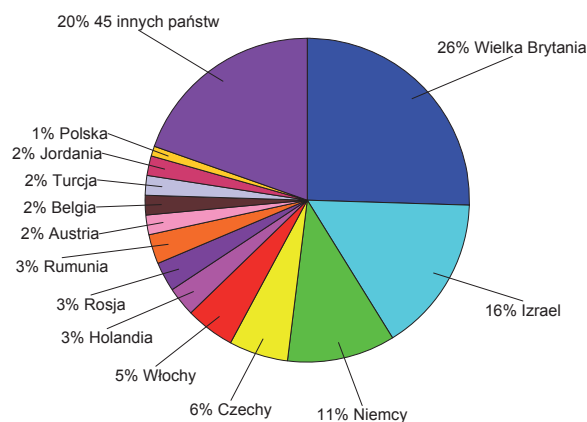
Analogi strukturalne lub API	IC_{50} (nM)	Siła działania w porównaniu z sildenafilem
Acetyldenafil	7,6	0,9
Sildenafil	7,1	1,0
Tadalafil	5,0	1,4
Homosildenafil	3,8	1,9
Hydroxyhomosildenafil	3,4	2,1
Morfolino-acetyldenafil	1,8	3,9
Wardenafil	0,7	10,1

Na czarnym rynku oferowany jest również produkt pod nazwą *Sextasy*, stanowiący mieszaninę dwóch substancji: MDMA (3,4-metylenodioxymetamfetaminy) wchodzącej w skład *Extasy* i cytrynianu sil-

denafilu, substancji aktywnej (*active pharmaceutical ingredient, API*) *Viagry*. *Sextasy* może być zażywane doustnie jako dwie oddzielne tabletki: *Viagra* i *Extasy*, lub też oba specyfiki mogą być zmielone, pokruszone i podane w jednej kapsułce lub wdychane przez nos, celem aplikowania przez błony śluzowe. Mieszanka taka staje się coraz bardziej popularna, a stosowanie jej sięga daty wypuszczenia na rynek *Viagry* w 1998 roku. Głównym celem jej stosowania jest znoszenie skutków ubocznych jednego specyfiku przez drugi. *Sextasy* stało się popularne, ponieważ stosowanie tej mieszanki niweluje negatywny wpływ MDMA (*Extasy*) na organizm mężczyzn.

Dysfunkcja erekcji występuje zwykle u pacjentów z nadciśnieniem, cukrzycą i niedokrwienną chorobą serca. Niestety inhibitory PDE-5 wykazują negatywne interakcje z lekami stosowanymi w leczeniu tych chorób, co spowodowało opracowanie ziołowych leków alternatywnych do chemicznych inhibitorów PDE-5. Takie ziołowe terapie szybko zdobyły rynek i wywołały wrażenie, że są one bezpieczne i wolne od jakichkolwiek działań niepożądanych. Niestety wiele z oferowanych głównie jako suplementy diety produktów, szczególnie tych skutecznych terapeutycznie, okazało się wzbogaconych o niedeklarowane w składzie inhibitory PDE-5, głównie sildenafil lub modyfikowane strukturalnie jego analogi, takie jak acetyldenafil, hydroksyhomosildenafil, homosildenafil, tiosildenafil czy tiohomosildenafil [11, 12].

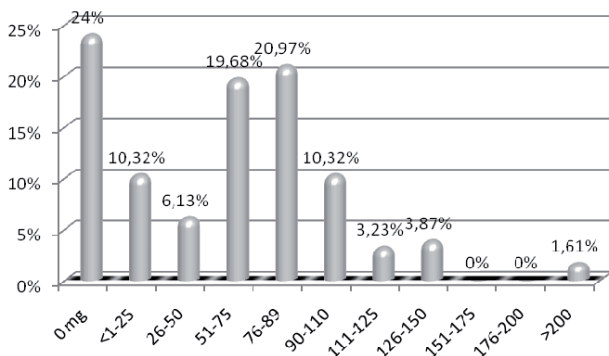
Z informacji opublikowanych przez Komisję Europejską (*European Commission - Taxation and Customs Union*) wynika, że wśród wyrobów stanowiących istotne zagrożenie dla zdrowia publicznego i objętych prawami własności intelektualnej na pierwszym miejscu znajdują się sfałszowane i nielegalne produkty zawierające inhibitory PDE-5. Ocenia się,



Ryc. 1. Skonfiskowane na świecie w latach 2005-2009 produkty oznakowane jako *Viagra*, badane w laboratoriach firmy Pfizer (n = 2383) [13, 14]. Products denoted as *Viagra*, confiscated all over the world over the period 2005-2009, tested in Pfizer laboratories

że ok. 2,5 mln mężczyzn w Europie narażonych jest na sfalszowane produkty zawierające sildenafil, tyle samo co kupujących go w legalnej sieci dystrybucji. W latach 2004-2009 w Europie skonfiskowano ok. 38 mln tabletek zawierających sildenafil, co stanowiło 96% wszystkich sfalszowanych leków firmy Pfizer. Na łączną ilość 2383 konfiskat *Viagry*, dokonanych na świecie w latach 2005-2009, 82% stanowiły produkty sfalszowane, w tym w 483 produktach oferowanych w Internecie 76% (Ryc. 1) [13].

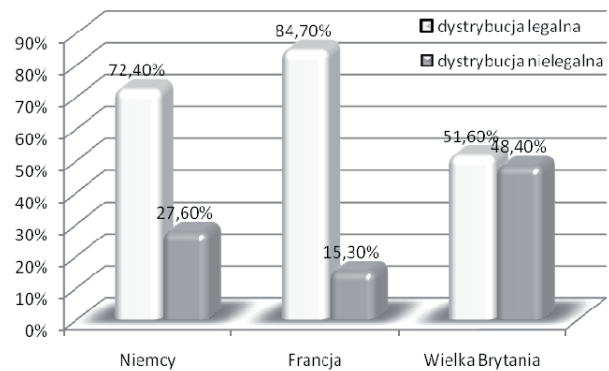
W wybranych do badania 316 próbkach oznakowanych jako „*Viagra 100 mg*” stwierdzono tylko 10,1% z zawartością substancji aktywnej zgodną z deklarowaną ($\pm 10\%$). Na rycinie 2 przedstawiono oznaczoną zawartość substancji aktywnej (API) metodami spektralnymi i wysokosprawnej chromatografii cieczowej w jedenastu badanych zakresach. W dalszych 27 próbkach stwierdzono metronidazol jako jedyną substancję aktywną, a w dwóch tadalafil zamiast sildenafilu. Większość badanych tabletek zawierała gips jako substancję pomocniczą i zabarwiona była barwnikami stosowanymi w drukarkach komputerowych. Niektóre próbki skonfiskowane na Węgrzech zawierały tylko amfetaminę, a w Wielkiej Brytanii kofeinę i laktozę.



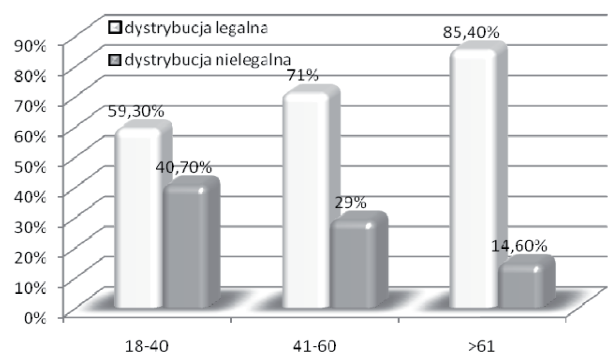
Ryc. 2. Zawartość sildenafilu w mg/tabletkę w sfalszowanych produktach oznakowanych jako „*Viagra 100 mg*”, badanych przez firmę Pfizer (n = 316) [15].
The sildenafil content in mg/tablet in counterfeit products denoted as “*Viagra 100 mg*” tested by Pfizer company [15]

W krajach UE sprzedaż sfalszowanych leków na dysfunkcję erekcji związana jest przede wszystkim z Internetem. Grupa ekspertów z *Operation of European Conventions in the Penal Field* szacuje, że ponad połowa sildenafilu sprzedawanego przez ok. 15 000 witryn Internetowych jest sfalszowana. Strony te mają ok. 13 mln odwiedzających i sprzedają bez recepty ok. 2,3 mln tabletek miesięcznie (Ryc. 3 i 4) [15].

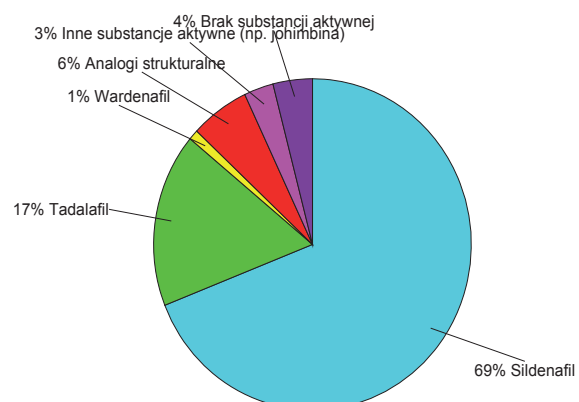
Kolejne istotne badania sfalszowanych i nielegalnych produktów zawierających inhibitory PDE-5 wykonane zostały w latach 2000-2006 (łącznie 680 próbek) przez holenderski Narodowy Instytut Zdrowia



Ryc. 3. Liczba kupujących inhibitory PDE-5 w legalnej i w nielegalnej sieci dystrybucji (Internet) w wybranych trzech krajach UE (n = 373) [15]
The number of PDE-5 inhibitors purchasers in legal and illegal distribution network (Internet) in selected EU countries (n=373) [15]



Ryc. 4. Liczba kupujących inhibitory PDE-5 w legalnej i w nielegalnej sieci dystrybucji (Internet) w trzech grupach wiekowych w wybranych krajach UE (Niemcy, Francja, Wielka Brytania) [12].
The number of PDE-5 inhibitors purchasers in legal and illegal distribution network (Internet) in three aged groups in selected EU countries (Germany, France, Great Britain) [12]



Ryc. 5. Substancje aktywne zidentyfikowane w nielegalnych produktach stosowanych przy dysfunkcji erekcji, badanych w RIVM w latach 2005-2006 (n = 279) [14].
Active substances identified in illegal products applied in erection deficiencies studied in RIVM in the period of 2002-2006 (n=279) [14]

Publicznego i Środowiska (*National Institute for Public Health and the Environment, RIVM*). W latach 2005-2006 stwierdzono dziesięciokrotny wzrost ilości podrobionych produktów zawierających tadalafil i sześciokrotny wardenafil w porównaniu z latami 2000-2004. Równocześnie wyraźnie wzrosła jakość podrobionych tabletek, blistrów i opakowań zewnętrznych, niejednokrotnie uniemożliwiając wizualne odróżnienie ich od

oryginału, przy czym aż 37% stanowiły profesjonalnie sfałszowane produkty [16-19].

Aby prawidłowo oszacować zagrożenia dla zdrowia publicznego RIVM zaproponował podział sfałszowanych produktów na sześć podkategorii ze względu na wygląd i zawartość substancji aktywnej (API) [16]. Po dodatkowych modyfikacjach wynikających z szerszej oceny skali zagrożeń występujących w Europie i do-

Tabela 2. Klasyfikacja nielegalnych produktów leczniczych (pl) i suplementów diety (sd) stosowanych przy dysfunkcji erekcji i ich relatywne zagrożenie dla zdrowia.

The classification of the illegal medicinal products (pl) and dietary supplements (sd) applied in erection deficiencies and theirs' relative health risk.

Kategorie główne	Podkategorie	Wygląd i skład	Relatywne zagrożenie dla zdrowia ^a
Sfałszowane pl	Profesjonalne	Wygląd zgodny z wyglądem produktu oryginalnego. Zawiera właściwą API w granicach 90-110% wartości deklarowanej. Nie zawiera innych API. Produkt nieoryginalny.	+
	Nieprofesjonalne	Wygląd zgodny z wyglądem produktu oryginalnego. Zawiera właściwą API poza granicami 90-110% wartości deklarowanej. Nie zawiera innych API.	++
	Mieszane	Wygląd zgodny z wyglądem produktu oryginalnego. Zawiera właściwą API i inną znaną API.	+++
	Falszywe	Wygląd zgodny z wyglądem produktu oryginalnego. Zawiera inną, znaną API.	+++
	Analog	Wygląd zgodny z wyglądem produktu oryginalnego. Zawiera inną, aktualnie niedopuszczoną do stosowania API.	+++
	Placebo	Wygląd zgodny z wyglądem produktu oryginalnego. Nie zawiera żadnej API.	+ ^b
Imitacja pl	Profesjonalne	Wygląd niezgodny z wyglądem produktu oryginalnego. Zawiera właściwą API w granicach 90-110% wartości zadeklarowanej. Nie zawiera innych API.	+
	Nieprofesjonalne	Wygląd niezgodny z wyglądem produktu oryginalnego. Zawiera właściwą API poza granicami 90-110% wartości zadeklarowanej. Nie zawiera innych API.	++
	Mieszane	Wygląd niezgodny z wyglądem produktu oryginalnego. Zawiera zadeklarowaną API i inną API.	+++
	Falszywe	Wygląd niezgodny z wyglądem produktu oryginalnego. Zawiera niedeklarowaną API.	+++
	Analog	Wygląd niezgodny z wyglądem produktu oryginalnego. Zawiera inną, niedopuszczoną do stosowania API.	+++
	Placebo	Wygląd niezgodny z wyglądem produktu oryginalnego. Nie zawiera żadnej API.	+ ^b
Sfałszowane sd	Profesjonalne	Wygląd zgodny z wyglądem produktu oryginalnego. Zawiera niedeklarowaną API.	+++
	Nieprofesjonalne	Wygląd niezgodny z wyglądem produktu oryginalnego. Zawiera niedeklarowaną API.	+++
	Falszywe	Brak produktu oryginalnego. Zawiera niedeklarowaną API.	+++
	Analog	Brak produktu oryginalnego. Zawiera inną, niedopuszczoną do stosowania API.	+++

^a) + relatywnie umiarkowane zagrożenie dla zdrowia

++ relatywnie średnie zagrożenie dla zdrowia

+++ relatywnie wysokie zagrożenie dla zdrowia

^b) Oceniając placebo, jako stanowiące relatywnie umiarkowane zagrożenie dla zdrowia odnośnie nielegalnych produktów leczniczych stosowanych przy dysfunkcji erekcji, zaznaczyć należy, iż nie dotyczy to nielegalnych produktów leczniczych o innych wskazaniach terapeutycznych, szczególnie nielegalnych leków ze wskazaniami mającymi istotny wpływ na zdrowie i życie pacjentów, takich jak np. antybiotyki, leki przeciwwirusowe czy przeciwmalaryczne.

Tabela 3. Produkty zawierające substancje aktywne (API) stosowane w zaburzeniach erekcji badane w Narodowym Instytucie Leków w 2009 roku

Products containing active ingredients (API) applied in erection deficiencies studied in the National Medicines Institute in 2009

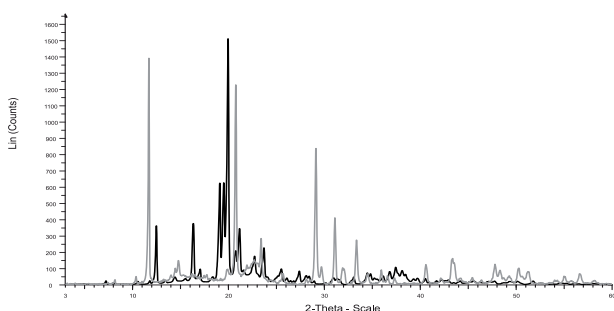
Nazwa produktu	Deklarowany producent	Deklarowana substancja czynna	Metoda badania	Substancja czynna	Substancje pomocnicze
VGR 100	brak	brak	XRPD LC-MS	Sildenafil	gips
C 20	brak	brak	XRPD LC-MS	Tadalafil	gips
Virecta	brak	Sildenafil	XRPD LC-MS	Sildenafil	-
Viagra 100 mg	Pfizer	Sildenafil	XRPD	Sildenafil	gips
Cialis 20 mg	brak	Tadalafil	XRPD LC-MS	Sildenafil	celuloza
C 20 tadalafil Lilly	Eli Lilly	Tadalafil	XRPD	Tadalafil	gips, celuloza
Levitra 20 mg	Bayer	Wardenafil	XRPD LC-MS	Sildenafil	gips, celuloza
Cialis 20 mg	Lilly icós	Tadalafil	XRPD LC-MS	Sildenafil	gips
WAGRA 100 mg	brak	Sildenafil	XRPD	Sildenafil	gips
VIAGRA 100 mg	Pfizer	Sildenafil	XRPD	Sildenafil	gips, celuloza
WAGRA 100 mg	brak	Sildenafil	XRPD	Sildenafil	gips
Best, Youth Power	brak	brak	XRPD LC-MS	Sildenafil	-
CUM-PLUS	Cobeco Pharma, Holandia	Witaminy, cynk	XRPD	Sildenafil	celuloza
Cialis 20 mg	Lilly, Australia	Tadalafil	XRPD	Sildenafil	gips
Cialis 20 mg	Lilly, Australia	Tadalafil	XRPD	Sildenafil	gips
Vigorin	Herbalcare Company Holandia	Johimbina, zioła	XRPD	Sildenafil	-
TL	brak	brak	XRPD	Sildenafil	skrobia, kalcyt, celuloza, dolomit
Brak (kapsułki żółto-czerwone)	brak	brak	XRPD LC-MS	Homosildenafil	-
Bayer 20 - żółte	Bayer	Vardenafil	XRPD	brak	gips
Bayer 20 - pomarańczowe	Bayer	Vardenafil	XRPD	Tadalafil,	gips
Viagra 100 mg	Pfizer	Sildenafil	XRPD	Sildenafil	gips
Viagra 100 mg	Pfizer	Sildenafil	XRPD	Sildenafil	gips
Cialis 20 mg	Lilly, icós	Tadalafil	XRPD	brak	gips
Viagra 100 mg	Pfizer, Australia	Sildenafil	XRPD	Sildenafil	gips
Caverta 100	Ranbaxy, Indie	Sildenafil	XRPD	Sildenafil	-
Cialis	Lilly	Tadalafil	XRPD	Tadalafil	gips
Xingba	brak	brak	XRPD LC-MS	Sildenafil	inne
Best	brak	brak	XRPD LC-MS	Sildenafil	-
Uncle Sam	brak	brak	XRPD LC-MS	Sildenafil	-
2008 Xingba	brak	brak	XRPD LC-MS	Sildenafil	-
Viagra	Pfizer	Sildenafil	XRPD	Sildenafil	gips
Cialis	Lilly	Tadalafil	XRPD	Sildenafil	gips

daniu sfałszowanych suplementów diety możemy zaproponować podział przedstawiony w tabeli 2 [16, 20].

Identyfikacja nielegalnych i sfałszowanych produktów leczniczych, w tym inhibitorów PDE-5 i ich analogów strukturalnych oraz ocena aktualnego stopnia zagrożenia dla zdrowia publicznego jest w kręgu zainteresowania wielu zespołów naukowych na świecie, które w badaniach tych stosują głównie spektrometrię mas, Ramana, bliskiej podczerwieni (NIR) i rezonansu magnetycznego (NMR) [20-24].

W Polsce badania sfałszowanych i nielegalnych produktów leczniczych i suplementów diety prowadzi od 2006 roku Narodowy Instytut Leków (NIL). Łącznie w 2009 roku przebadano 35 produktów zawierających (lub mających zawierać) substancje stosowane w zaburzeniach erekcji, spośród których 32 sklasyfikowano jako sfałszowane (91%), a pozostałe jako nielegalne (Tabela 3). W produktach sfałszowanych w 51% substancja aktywna była niezgodna z deklarowaną; w 34% substancja aktywna była zgodna z deklarowaną, ale inne były substancje pomocnicze; w 9% substancja aktywna i pomocnicze były zgodne z deklarowanymi; w 6% brak było substancji aktywnej.

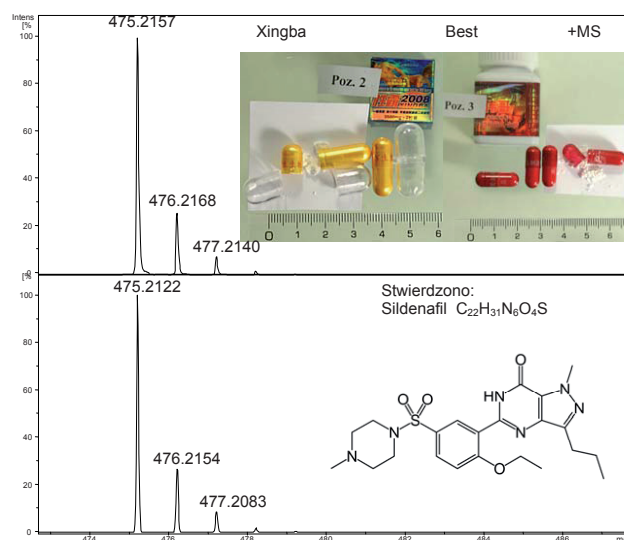
Badania skringowe tabletek i zawartości kapsułek prowadzono metodą proszkowej dyfraktometrii rentgenowskiej (*X-ray powder diffraction, XRPD*), stosując równoległą wiązkę monochromatycznego promieniowania rentgenowskiego CuK α oraz skanowanie θ - θ w zakresie kątów $3 < 2\theta < 60^\circ$. Pierwszym etapem analizy rentgenowskiej było wykonanie badań całych tabletek, co w większości przypadków pozwalało na jednoznaczne stwierdzenie czy badany produkt różni się od oryginału oraz ocenę składu otoczki. Następnie po usunięciu otoczki tabletki rozdrabniano i badano skład masy tabletkowej metodą XRPD [16]. Różnice widm dyfrakcyjnych produktu oryginalnego i sfałszowanego są widoczne już na pierwszy rzut oka i nie wymagają skomplikowanej analizy chemometrycznej, tak jak



Ryc. 6. Porównanie widm dyfrakcyjnych dwóch próbek preparatu „Cialis” – wykres szary dla produktu oryginalnego, czarny dla produktu sfałszowanego. The comparison of the diffraction patterns of two „Cialis” products – the gray plot for the original product, black for the counterfeit one

ma to miejsce przy znacznie częściej wykonywanych badaniach metodą NIR. Przykład porównania dyfraktogramów dla proszków otrzymanych z dwóch próbek preparatu „Cialis” zamieszczono na rycinie 6. W próbce sfałszowanej nie dość, że stwierdzono inne substancje pomocnicze (wszystkie najwyższe maksima na wykresie czarnym pochodzą od uwodnionego gipsu, który jest nieobecny w próbce oryginalnej), to zamiast tadalafilu wykryto cytrynian sildenafilu, jako substancję czynną.

Następnie potwierdzono skład preparatów metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas z jonizacją poprzez elektrorozpraszanie i analizatorem czasu przelotu (LC-ESI-MS-TOF). Interpretację wykonywano przy zastosowaniu uprzednio badanych substancji wzorcowych i porównanie ich z uzyskanym w trakcie analizy widmem masowym (Ryc. 7). Szczególnie ważne było zastosowanie techniki LC-MS/MS w przypadku analizy substancji nieznanymi – np. niezarejestrowanych analogów strukturalnych substancji czynnej (API). Korzystano przy tym z oprogramowania umożliwiającego wyznaczenie składu elementarnego (poprzez pomiar dokładnej masy oraz zgodność profilu izotopowego otrzymanego widma z teoretycznym) i przypisanie im najbardziej prawdopodobnego chemicznego wzoru sumarycznego.



Ryc. 7. Chromatogram masowy zarejestrowany dla kapsułek Best i Xingba, w których stwierdzono sildenafil (wg deklaracji ziołowe suplementy diety). The mass chromatogram registered for the Best and Xingba capsules in which sildenafil was identified (declared as herbal dietary supplements)

BEZPOŚREDNIE I POŚREDNIE RYZYKO DLA ZDROWIA PUBLICZNEGO POWODOWANE PRZEZ SFALSZOWANE INHIBITORY PDE-5

Obecność niedeklarowanych substancji aktywnych i ich zanieczyszczeń, nieprawidłowe dawkowanie, spowodowane inną niż deklarowana zawartością może prowadzić do poważnych działań niepożądanych, a nawet śmierci zażywających je osób. Dodatkowo, niepoprawny albo niekompletny opis składu produktu tworzy konkretne ryzyko spowodowane interakcjami lek-lek, a brak informacji o przeciwwskazaniach może prowadzić do poważnych incydentów medycznych. Ponadto w przypadku braku właściwych substancji leczniczych pacjenci pozostają nieleczeni, co może zachęcić ich do szukania dodatkowej pomocy terapeutycznej sądząc, że przyjmowany produkt nie wykazuje w ich przypadku właściwego działania farmakologicznego.

Należy pamiętać również o tym, że stosowanie inhibitorów PDE-5 bez nadzoru medycznego, szczególnie przez osoby z chorobami współtowarzyszącymi dysfunkcji erekcji, takimi jak nadciśnienie, dyslipidemia i cukrzyca może doprowadzić do znacznego nasilenia objawów chorobowych, a nawet w niektórych przypadkach do śmierci. Brak konsultacji lekarskiej uniemożliwia bowiem postawienie prawidłowej diagnozy i zaordynowania odpowiednich leków, co jest szczególnie istotne w przypadku mężczyzn z problemami zdrowotnymi, którzy z reguły znacznie rzadziej zasięgają porady lekarskiej niż kobiety. Na zakończenie należy stwierdzić, że zastanawiająca jest statystycznie niewielka ilość informacji o incydentach medycznych i działaniach niepożądanych spowodowanych przez sfalshowane inhibitory PDE-5 w stosunku do ilości sprzedawanych tabletek z sildenafilem w państwach UE. Oczywiście jest jednak, że sprzedaż prowadzona poza legalną siecią jest trudna do nadzorowania, jak również to, że nielegalni dystrybutorzy nie monitorują problemów, jakie powodują oferowane przez nich produkty, a osoby mające dodatkowe problemy zdrowotne rzadko kiedy przyznają się do przyjmowania nielegalnie zakupionego produktu leczniczego.

PIŚMIENNICTWO

- World Health Organization. Counterfeit medical products. International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce. Report by the Secretariat. WHO A62/14, 30 April 2009. http://www.coe.int/t/dghl/standardsetting/medicrime/WHA%20A62_14-en.pdf (stan z marca 2010).
- World Health Organization. Counterfeit medical products. International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce. Impact Final Brochure 2008.
- World Health Organization. New definition for Substandard Medicines. QAS/10.344, March 2010. <http://www.who.int/impact/FinalBrochureWHA2008a.pdf> (stan z marca 2010).
- European Commission Taxation and Customs Union. Summary of community customs activities on counterfeit and piracy: results at the European border – 2006. http://ec.europa.eu/taxation_customs/resources/documents/customs/customs_controls/drugs_precursors/seizures/report_2006_en.pdf (stan z marca 2010).
- European Commission Taxation and Customs Union. Report on Community Customs Activities on Counterfeit and Piracy: Results at the European Border – 2007. http://ec.europa.eu/taxation_customs/resources/documents/customs/customs_controls/counterfeit_piracy/statistics2007.pdf (stan z kwietnia 2010).
- European Commission Taxation and Customs Union. 2008 Report on EU Customs enforcement of Intellectual Property Rights Results at the European Border. http://ec.europa.eu/taxation_customs/resources/documents/customs/customs_controls/counterfeit_piracy/statistics/2009_statistics_for_2008_full_report_en.pdf (stan z marca 2010).
- European Committee on Crime Problems (CDPC). Draft Council of Europe Convention on counterfeiting of medical products and similar crimes involving threats to public health. Strasbourg, 9 November 2009 CDPC (2009) 15 FIN, [cdpc/docs 2009/cdpc \(2009\) 15 FIN–e. http://www.coe.int/t/dghl/standardsetting/medicrime/CDPC%20_2009_15Fin%20E%20Draft%20Convention%2009%2011%2009CM.pdf](http://www.coe.int/t/dghl/standardsetting/medicrime/CDPC%20_2009_15Fin%20E%20Draft%20Convention%2009%2011%2009CM.pdf) (stan z kwietnia 2010).
- Food and Drug Administration. Consumer Health Information. Hidden risks of erectile dysfunction „Treatments” sold online. February 21, 2009. <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM143726.pdf> (stan z kwietnia 2010).
- Food and Drug Administration. MasXtreme Capsules (Natural Wellness) - product contains undeclared drug ingredient. March 30, 2010. <http://www.drugs.com/fda/masxtreme-capsules-natural-wellness-product-contains-undeclared-ingredient-12713.html#ixzz0n3hB1Cpf> (stan z maja 2010).
- Food and Drug Administration. Stud Capsule For Men: Product contains undeclared drug ingredient. April 6, 2010. <http://www.drugs.com/fda/stud-capsule-men-product-contains-undeclared-ingredient-12715.html#ixzz0n3hJ6lAp> (stan z maja 2010).
- Venhuis B.J., Zomerb G., de Kaste D.: Structure elucidation of a novel synthetic thiono analogue of sildenafil detected in an alleged herbal aphrodisiac. *J. Pharm. Biomed. Analysis* 2008, 46, 814–817.
- Venhuis B.J., Blok-Tip L., de Kaste D.: Designer drugs in herbal aphrodisiacs. *Forensic Sci. Int.* 2008, 177, 25–27.
- Stecher V.J., Jackson G., Banks I., Arver S.: Analysis of Pharmaceuticals Seized by Authorities for Suspicion of Being Counterfeit Viagra (Sildenafil Citrate). 12th Congress of the European Society for Sexual Medicine,

- November 15–18, 2009, Lyon, France. <http://2009.essm-congress.org/guest/AbstractView?MItabObj=co2binaries&MIcolObj=binary&MINamObj=id&MIvalObj=1447&MItypeObj=application%2Fpdf> (stan z kwietnia 2010).
14. Dorsey P.J., Hellstrom W.J.: The illicit sale of medications for the treatment of erectile dysfunction. *Medscape Urology*. <http://www.medscape.com/viewarticle/566897> (stan z marca 2010).
 15. Jackson G., Arver S., Banks I., Stecher V.J.: Counterfeit phosphodiesterase type 5 inhibitors pose significant safety risks. *Int. J. Clin. Pract.* 2010, 64, 497–504.
 16. Blok-Tip L., Vogelpoel H., Vredenburg M.J., Barends D.M., de Kaste D.: Counterfeits and imitations of Viagra and Cialis tablets: trends and risks to public. A survey of the analyses carried out at the Dutch National Institute for Public Health and the Environment in the time period 2000–2004. RIVM report 267041001/2005. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/267041001.pdf> (stan z kwietnia 2010).
 17. Venhuis B.J., Barends D.M., Zwaagstra M.E., de Kaste D.: Recent developments in counterfeit and imitations of Viagra, Cialis and Levitra. A 2005-2006 update. RIVM Report 370030001/2007. <http://rivm.openrepository.com/rivm/bitstream/10029/16459/1/370030001.pdf> (stan z kwietnia 2010).
 18. de Veij M., Deneckere A., Vandenabeele P., de Kaste D., Moensa L.: Detection of counterfeit Viagra with Raman spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Analysis* 2008, 46, 303–309.
 19. Venhuis B.J., Zomerb G., Vredenburg M.J., de Kaste D.: The identification of (–)-trans-tadalafil, tadalafil, and sildenafil in counterfeit Cialis and the optical purity of tadalafil stereoisomers. *J. Pharm. Biomed. Analysis* 2010, 51, 723–727.
 20. Singh S., Prasad B., Savaliya A.A., Shah R.P., Gohil V.M., Kaur A.: Strategies for characterizing sildenafil, vardenafil, tadalafil and their analogues in herbal dietary supplements, and detecting counterfeit products containing these drugs. *Trends Anal. Chem.* 2009, 28, No. 1, 13–28.
 21. Pucherta T., Lochmann D., Menezes J.C., Reicha G.: Near-infrared chemical imaging (NIR-CI) for counterfeit drug identification—A four-stage concept with a novel approach of data processing (Linear Image Signature). *J. Pharm. Biomed. Analysis* 2010, 51, 138–145.
 22. Venhuis B.J., Zomerb G., Vredenburg M.J., de Kaste D.: The identification of (–)-trans-tadalafil, tadalafil, and sildenafil in counterfeit Cialis and the optical purity of tadalafil stereoisomers. *J. Pharm. Biomed. Analysis* 2010, 51, 723–727.
 23. Trefi S., Routaboul C., Hamieha S., Gilard V., Malet-Martino M., Martino R.: Analysis of illegally manufactured formulations of tadalafil (Cialis) by 1H NMR, 2D DOSY 1H NMR and Raman spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Analysis* 2008, 47, 103–113.
 24. Pavlic M., Schubert B., Libiseller K., Oberacher H.: Comprehensive identification of active compounds in tablets by flow-injection data-dependent tandem mass spectrometry combined with library search. *Forensic Sci. Int.* 2010, 197, 40–47.
 25. Maurin J.K., Pluciński F., Mazurek A.P., Fijalek Z.: The usefulness of simple X-ray powder diffraction analysis for counterfeit control – the Viagra example. *J. Pharm. Biomed. Analysis* 2007, 43, 1514–1518.
- Otrzymano: 10.05.2010
Zaakceptowano do druku: 10.06.2010

